UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1945 N° 1

Contribution à l'Etude

de l'Hypoglycémie spontanée par hyperinsulinisme

THÈSE

Pour le Doctorat en Médecine

Présentée et Soutenue publiquement en janvier 1946

PAR

Line DUCRU

MEMBRES DU JURY.. MM. J. TAPIE, *Président.*
MOREL (L.)
FABRE (P.)
DARNAUD (C.)
} *Assesseurs.*
BOUNHOURE, *Suppléant*

IMPRIMERIE TOULOUSAINE (LION RAOUL)
2, RUE ROMIGUIÈRES, 2
TOULOUSE

1946

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1946 N° 1

Contribution à l'Etude

de l'Hypoglycémie spontanée par hyperinsulinisme

THÈSE

Pour le Doctorat en Médecine

Présentée et Soutenue publiquement en janvier 1946

PAR

Line DUCRU

MEMBRES DU JURY.... MM. J. TAPIE, *Président.*
MOREL (L.)
FABRE (P.) } *Assesseurs.*
DARNAUD (C.)
BOUNHOURE, *Suppléant*

IMPRIMERIE TOULOUSAINE (LION RAOUL)
2, RUE ROMIGUIÈRES, 2
TOULOUSE

—

1946

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

	MM.
Doyen	CALVET
Assesseur	SOULA
Doyens honoraires	BARDIER GORSE

Professeurs honoraires

MM. ESCAT, RISPAL, MOOG, MERIEL, CAUBET, RIBAUT, MAURIN, VALLOIS, ARGAUD, DALOUS, LAFFORGUE, SERR

PROFESSEURS

	MM.		MM.
Anatomie	CLERMONT	Pharmacie	CAUJOLLE
Histologie et embryologie	N...	Matière médicale	VINCENT
Pathologie interne	N...	Clinique obstétricale	GARIPUY
Clinique médicale	TAPIE ROQUES	Physiologie	SOULA
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	BOULARAN	Clinique chirurgicale du cancer	DUCUING
Clinique chirurgicale et gynécologique	LEFEBVRE	Clinique des maladies des voies urinaires	FABRE (P.)
Clinique médicale infantile et puériculture	SOREL (R.)	Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	NANTA
Clinique de neurologie et psychiatrie	RISER	Pathologie chirurgicale	N...
Clinique ophtalmologique	CALMETTES	Pathologie générale et médecine expérimentale	SENDRAIL
Physique biologique et médicale	BUGNARD	Histoire naturelle	DELAS
Chimie et toxicologie	BRUSTIER	Médecine légale et déontologie	MOREL
Hydrologie thérapeutique et climatologie	MERIEL (P.)	Bactériologie - Hygiène - Médecine sociale	ANDRIEU
		Anatomie pathologique	N...

COURS COMPLÉMENTAIRES

	MM.		MM.
Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes	GARIPUY	Clinique de la tuberculose	MOREL (L.)
Cours d'anat. physiol. et pathol. élém. aux élèves sages-femmes	GUILHEM	Anatomie	THOMAS LAZORTHES
Histologie	CALVET	Botanique et cryptogamie	Mme DULUCQ MATHOU
Chimie pathologique	VALDIGUIE (P.)	Chimie analytique	BLANC
Chimie biologique	VALDIGUIE (P.)	Médecine expérimentale	GERAUD
Chimie minérale	BLANC	Pathologie chirurgicale	GRIMOUD
Stomatologie	CADENAT	Hydrologie et géologie	ASTRE
Physique pharmaceutique	BUGNARD	Médecine opératoire	DIEULAFE
Dermatologie et syphiligraphie	N...	Anatomie médico-chirurgicale	THOMAS
Législation pharmaceutique	BOUISSET	Pharmacodynamie	SOULA
Microbiologie	BOUISSET	Thérapeutique	LASSERRE
Bactériologie	DARNAUD	Pharmacie galénique	COUTURIER,
		Médecine du travail	BOUNHOURE,

AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.		MM.
Histologie	CALVET	Anatomie	LAZORTHES
Physiololgie	BIMES, ch. de f. BAISSET	Chirurgie	VIRENQUE GRIMOUD, ch. de f. DIEULAFE, ch. de f. RIEUNAU, ch. de f.
Médecine	PLANQUES DARNAUD, ch. de f. GERAUD, ch. de f. GADRAT, ch. de f. LASSERRE, ch. de f. BOUNHOURE, ch. de f.	Obstétrique	GUILHEM
		Physique médicale	MARQUES, ch. de f.
		Chimie	VALDIQUIE (P.), ch. de f.
		Pharmacie	BLANC, ch. de f.

Secrétaire de la Faculté .... DUCROS

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération du 12 mai 1891.)

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

AU SOUVENIR DE MA CHERE MAMAN.

A MON PERE

Leur vie d'honneur, de sacrifices et de travail me donne un exemple admirable. Je leur dédie ce modeste ouvrage, bien faible témoignage de mon infinie reconnaissance.

A MON FIANCE

A MA SŒUR

A MES FRERES ET A MES BELLES-SŒURS

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Jean TAPIE

Professeur de clinique médicale à la Faculté de Toulouse,
Officier de la Légion d'honneur

qui nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de notre thèse. Il a toujours voulu nous témoigner une bienveillante solicitude. Qu'il trouve ici nos remerciements et l'expression de nos sentiments les plus respectueux.

A NOTRE JURY DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LOUIS MOREL

Professeur de Médecine légale et Déontologie

avec tous nos remerciements.

MONSIEUR LE PROFESSEUR PIERRE FABRE

Professeur de Clinique des maladies des voies urinaires

du stage fait dans son service, nous gardons un excellent souvenir. Pour la bonté et la sympathie qu'il nous a témoignées, nos sentiments de profonde reconnaissance.

MONSIEUR LE DOCTEUR DARNAUD

Chargé des fonctions d'agrégé à la Faculté

qui nous a inspiré ce travail et guidé de ses conseils. Nous l'en remercions vivement.

MONSIEUR LE DOCTEUR BONHOURE

Chargé de cours à la Faculté

avec nos remerciements.

A NOS MAITRES DE LA FACULTE

ET DES HOPITAUX

A NOS CHEFS DE CONFERENCE D'EXTERNAT

Introduction - Plan

Notre thèse a pour but d'étudier *l'hygolycémie spontanée par hyperinsulinisme* à l'occasion d'une observation recueillie par le Dr Darnaud qui, à bien des égards, est exceptionnelle et mérite l'attention.

C'est dire que nous éliminons de notre étude toutes les hypoglycémies spontanées qui ne dépendent pas directement d'une hypersécrétion d'insuline.

L'hypoglycémie spontanée par hyperinsulinisme est une affection relativement rare. Elle est peut-être moins exceptionnelle qu'on imagine. Mais elle n'est pas encore d'une connaissance très répandue, et il est vraisemblable que beaucoup de malades atteints de cette affection ne sont pas reconnus comme tels.

L'hyperinsulinisme se place d'ailleurs très aisément dans le cadre habituel de la pathologie endocrinienne. De même que le corps thyroïde peut entrer en hyperactivité pour donner naissance au goitre exophtamique, et peut à l'inverse être insuffisamment actif et donner naissance au myxœdème, de même que les glandes parathyroïde présentent les deux syndromes opposés de la tétanie et de la maladie de Reckglinghausen, de même que les glandes surrénales se manifestent tantôt par une hyperactivité pathologique quand elles sont atteintes de surrénalome hypertensif, ou au contraire d'une insuffisance chronique dans la maladie d'Addison, de la même manière l'insuffisance du pancréas interne se traduit par le diabète grave. Au contraire son hyperactivité se traduit par l'hypoglycémie spontanée.

Cette hypoglycémie spontanée, quand on la connait bien, se traduit par des symptômes absolument caractéristiques. Ce sont tous les signes progressifs que l'on observe quand on injecte à un diabétique une dose très progressive d'insuline. Ce sont des signes que l'on peut reproduire expérimentalement sur l'animal, et c'est d'ailleurs en se fondant sur leur étude, que l'on a basé le dosage de l'insuline.

Notre thèse comportera deux parties

I . — Dans la première nous éudierons en détail, l'observation du Dr Darnaud. Cette observation relate l'histoire d'une malade qui fut envoyée à cette époque à Paris pour y subir sous la direction du Professeur Boulin et des mains du Dr Godart d'Allaines, l'intervention chirurgicale que le Dr Darnaud jugeait indispensable.

Les difficultés de communication qui existaient à cette époque entre les deux zones, n'avaient permis que très incomplètement d'être renseigné sur l'intervention chirurgicale, les suites opératoires et les caractères des lésions observées. Seule une lettre du Dr Boulin au Dr Darnaud l'avait renseigné sur l'état de la malade à la première intervention.

Mais nous avons trouvé les compléments qui nous étaient nécessaires dans un article récent du Dr Boulin.

II . — Dans la deuxième partie, nous étudierons les diverses hypoglycémies par hyperinsulinisme et, nous les diviserons en quatre groupes étiologiques :

A — Cancers du pancréas.
B — Tumeurs bénignes.
C — Pancréatites.
D — Hyperactivité fonctionnelle sans lésions typiques

PREMIERE PARTIE

CHAPITRE PREMIER.

L'Observation elle-même

En plein été 1940, le 27 août, le Dr Darnaud reçoit à sa consultation Mlle X... accompagnée de sa mère.

C'est une toute jeune fille de 16 ans, qui, de Paris, est venue passer quelques temps en province avec sa famille. Si Mlle X fut une enfant gaie, enjouée, vive et intelligente, jouissant d'une parfaite santé, depuis deux ans, son entrain à disparu et elle est affligée de troubles constituant à l'heure actuelle une réelle infirmité.

Comme aspect, elle est assez grande, mais très forte pour son âge, épaissie à tendance nette vers l'obésité.

Le *début* des accidents remonte à l'hiver 38-39 Pendant qu'elle était aux sports d'hiver en janvier 39, Mlle X à présenté des phénomènes curieux :

Après une promenade en ski de l'après-midi, elle ressent une fatigue extrême, disproportionnée à l'effort fourni. Elle est obligée de s'asseoir, de s'allonger. Complètement asthénique, elle est indifférente à ce qui l'entoure. C'est une véritable torpeur qui se transforme en sommeil profond. Sa mère la réveille la force à prendre son goûter. L'effet est radical : après avoir bu et mangé thé et tartines, l'état général s'améliore et la jeune skieuse retrouve son aspect normal.

Chaque jour vers 16 h. on assiste aux mêmes manifestations.

Le retour à Paris est suivi d'une amélioration.

En *juillet* 39, les crises de somnolence reparaissent et se font de plus en plus fréquentes dans les mois qui suivent. L'absorption de thé, de jus de fruits, continue à mettre un therme à ces crises.

En *octobre* 39, Mlle X... se plaint de troubles d'un ordre différent : il s'agit de crises douloureuses abdominales, très violentes. Les douleurs siègent dans la région épigasrique, s'irradient à l'abdomen, sont profondes et à type de déchirure, d'écrasement. Les crises douloureuses sont accompagnées de vomissements alimentaires et durent plusieurs jours.

Le diagnostic d'appendicite chronique ayant été posé la malade subit et supporte parfaitement une appendicectomie en novembre 39,

Dans les *premiers mois de* 1940, la situation s'aggrave. L'élément paroxystique abdominal a à peu près disparu, mais les crises d'asthénie, de torpeur et de somnolence augmentent en nombre et en intensité.

De plus apparaissent des périodes de confusion et d'amnésie, des tremblements passagers des doigts, des crises épileptiformes. C'est ainsi que le 20 mars après un déjeuner rapide et peu conséquent, aux environ de 15 h , apparaissent des tremblements, des sueurs, des vomissements et des convulsions. Une perte de connaissance totale survient et la malade reste 3 h. dans le coma. Elle en sort par l'absorption forcée de sucre, car Madame X... a constaté que l'absorption de sucre met fin aux différents accidents présentés par sa fille.

La malade part avec sa famille pour nos régions où elle va passer l'été. Le déplacement ne donne aucune amélioration.

Des injections de sérum glucosé, ordonnées, ayant

provoqué de nombreux abcès, on constate l'absence de crises et des divers troubles au moment de l'évolution fébrile de ces abcès.

Mais l'état s'aggrave et *au mois d'août*, lorsque le Dr Darnaud voit Mlle X pour la première fois, la situation se présente quotidiennement comme suit : (1)

Le début de la journée est normal.

Vers 11 h.. fatigue et torpeur qui disparaissent après l'absorption de quelques morceaux de sucre.

Après déjeuner, vers 14 h., 15 h., sensation de faiblesse dans les jambes, tremblements rapides au niveau des mains, sueurs profuses et torpeur. A ce moment là en général, la jeune fille absorbe quelques morceaux de sucre et tout rentre dans l'ordre. Mais si elle ne prend pas cette précaution, c'est la somnolence et le coma avec crises épileptiformes et parfois même des accidents à type hémiplégique intéressant toujours le côté gauche. Des injections de sérum glucosé sont alors indispensables.

Avant et après le gôuter, des prises fréquentes de sucre sont nécessaires pour éviter de nouveaux accidents

Et la nuit, aucun répit. A chaque instant Madame X doit réveiller sa fille, lui faire absorber du sucre, de gré ou de force, car à partir de 22 h. la malade présente un état confusionnel à peu près complet.

Malgré cela, à deux heures du matin, très souvent c'est la grande crise de l'après-midi qui se répète.

Parfois ces grandes crises revêtent un caractère un peu différent : on n'a pas de convulsions ; c'est une crise de narcolepsie (Marinesco) avec réveil intermittent de la malade qui reste tout à fait désorientée et confuse.

Toulouse Médical, octobre 1941,

Le dossier de la malade comprend le résultat de quelques examens pratiqués à Paris :

L 9 décembre 1939. Nésabolisme Basal abaissé de 8 pour cent.

Le 29 mars 1940, épreuve d'hperglycémie provoquée faite à l'hôpital Cochin après absorption de 50 gram. de glucose.

Le dosage de la glycémie est fait par la méthode de Bang :

Heure	Glycémie	Glycosurie
à jeun	1 gr. 35	0
8 h. 45	injection de 50 gr. de glucose pur	
9 h. 15	1 gr. 98	0
9 h. 45	2 gr. 24	traces
10 h. 15	1 gr. 85	traces
10 h. 55	1 gr. 82	0
11 h. 45	1 gr. 42	0

Le 15 avril la glycémie à 16 h. est de 0 gr. 49.

Le 3 mai, examen hematologique :

Numération : hématies 4.528.000
leucocytes 6.400
hémoglobine 90 %
valeur globulaire 0,85

Formule : Polynucléaires neutrophiles 58,5
— acidophiles 1,5
— basophiles 0,5
Lynyhocytes 30,5
Grands mononucléaires 4 gr.
Monocytes 4,5
Formes de transition 0,5

8 mai 1940 : radiographie selle turcique : aucune anomalie.

Courbe glycémique : 8 h. 30 0,76
— 11 h. 30 0,53

18 mai : Radiographie pancréas.

Elle donne, comme il fallait s'y attendre, de piètres résultats, le pancréas étant pénétré par les rayons X.

L'examen complet de la malade est alors fait et permet de noter :

Au point de vue général : une obésité diffuse datant du début de la maladie, la malade en effet a engraissé de plus de 8 kilos en un an.

Au point de vue cardio-vasculaire le cœur est normal. On entend un petit souffle mais extracardiaque.

T. A. < 13/7 au pachon. Pouls bat à 90.

A la radioscopie : ventricule gauche un peu gros.

L'examen de l'ap. pulmonaire ne montre rien d'anormal.

Au point de vue nerveux, on peut déceler une légère raideur des membres inférieurs. Les réflexes tendineux sont faibles à droite et le réflexe rotulien est aboli à gauche

A la palpation de l'abdomen, le cœcum et le colon ascendant sont douloureux. La région épigastrique n'est pas particulièrement sensible. Mais le docteur Darnaud croit percevoir à la palpation minutieuse et profonde de la région pancreatico-choledocienne une petite tumeur du volume d'une mandarine.

L'étude du système endocrinien permet seulement de découvrir un hypofonctionnement ovarien. Mlle X... malgré ses 16 ans, n'a jamais été réglée.

On peut aussi conclure à un hypofonctionnement thyroïdien, le métabolisme basal étant diminué de 8 %.

Une courbe glycémique pratiquée le 30 août 1940

(glycémie dosée par la méthode de Folin et Malross) donne :

9 h. à jeun	1 gr. 50
10 h. 30	0 gr. 70
14 h, 30	0 gr. 55
16 h.	forte crise hypoglycémique ;
19 h.	0 gr. 75
20 h, 30	1 gr.

Ce jour-là la malade prend quatre repas abondants et absorbe en outre 22 morceaux de sucre de 7 gr. 50 chacun.

Il reste à préciser la question des *antécédents,*

La mère est en parfaite santé.

Le père présente des troubles hépatiques décrits d'une manière trop vague et imprécise pour être étiquetés.

Mlle X est fille unique. A 4 ans elle a fait une angine diphtérique compliquée de polynévrite légère. A 10, 11 et 12 ans elle a eu la coqueluche, la varicelle et la rougeole, A 7 ans, amygdalectomie.

Vers l'âge de 12 ans quelques manifestations hépathiques vagues, impossibles à préciser.

La réaction de B. W. en 1939 a été négative chez elle comme chez ses parents,

CHAPITRE II

Discussion du Diagnostic

A première vue Mlle X... se présente comme une grande asthénique sujette à des pertes de conscience accompagnées de troubles nerveux.

A cause donc du syndrome clinique les hypothèses d'une maladie d'Addison ou d'une maladie de Stokes-Adam peuvent être posées mais pour être éliminées aussitôt. De même des désordres neuro-psychiâtriques ne seront pas retenus.

Mais dès que l'on passe au deuxième élément, au syndrome biologique, un diagnostic surgit et s'impose, c'est celui d'hypoglycémie.

1) Les courbes glycémiques ne sont pas normales.

2) Les accidents présentés par Mlle X... sont ceux observés chez n'importe quel diabétique auquel l'on a administré des doses trop fortes d'insuline.

D'abord ce sont les petits accidents de l'hypoglycémie légère : malaise général, asthénie, sueurs froides, tremblements, éblouissements.

A un degré de plus nous avons : les secousses musculaires, crampes, les vertiges, l'obnubilation et la difficulté dans la coordination des idées.

Enfin c'est le stade de l'hypoglycémie grave avec les crises épileptiformes, le délire et le coma:

Un épiphénomène survenu dans l'histoire de notre malade confirme encore notre diagnostic d'hypoglycémie spontanée par hyperinsulinisme. Il s'agit de la période des abcès consécutifs aux injections de sérum glucosé, période pendant laquelle on n'observait plus d'accidents hypoglycémiques. Or l'insulino-résistance des diabétiques, lors d'une infection quelconque, est trop bien connue pour qu'on n'y pense pas aussitôt. Mlle X...: pendant l'évolution de ses abcès, n'était plus sensible à l'insuline que son pancréas sécrétait en trop grande quantité.

A quoi peut-on rattacher cette hypoglycémie ?

A une atteinte surrénale hypophysaire ou thyroïdienne ? Mais dens ces trois cas, si l'hypoglycémie est nette comme l'ont montré Forges, Rosenow, Planques dans l'insuffisance surrénale ; Holman dans l'insuffisance thyroïdienne et Sendrail dans l'insuffisance hypophysaire, elle est des plus modérée.

Bien que les diverses épreuves de sensibilité à l'adrénaline et à la pituitrine et le test de l'insuline n'aient pu être effectués ici, nous pouvons éliminer ces causes. Chacune de ces hypoglycémies, en effet, possède ses signes propres :

Asthémie considérable dans l'insuffisance surrénalienne plus marquée et plus permanente que ne le comporte l'abaissement glycémique ; laxité musculaire, pigmentation, effondrement tensionnel. — Troubles oculaires, manifestations d'hypopituitarisme, élargissement de la selle turcique dans l'insuffisance hypophysaire et enfin l'apathie, la diminution de l'intelligence et les stigmates physiques du mixœdene.

Un trouble nerveux ou une insuffisance hépatique ne nous retiendront pas davantage.

S'agit-il alors d'un dérèglement de l'appareil glyco-

régulateur de la dysinergie pluriglandulaire décrite en 1925 par Gougerot et Peyre ?

Nous avons en effet noté une aménorrhée etun abaissement du métabolisme basal, mais ces deux symptômes ne sont pas assez significatifs et, isolés, on ne peut leur attribuer une valeur diagnostique.

Au contraire l'idée de l'hypoglycémie d'origine pancréatique se montre tout à fait vraisemblable et nous allons tacher de la justifier.

Le grave syndrome biologique observé ne se rencon tre en général que dans une atteinte pancréatique.

Quand au syndrome clinique, il comprend surtout des accidents qui se montrent maxima quelques heures après les principaux repas. Or nous savons que sur un sujet normal la vague d'hyperglycémie qui fait suite immédiatement à l'ingestion de sucre, fait place à une vague d'hypoglycémie plus tardive: Ici, notre malade présente les accidents les plus intenses au moment du phénomène Staug-Traugott de cette vague d'hypogly cémie qui, étant donnée la forte sécrétion d'insuline, la sensibilité du sujet et la forte teneur des aliments ingérés en sucre, atteint une valeur anormale.

Nous avons noté aussi les crises douloureuses abdominales qui en avaient imposé en 1939 pour une appendicite chronique. L'examen de la pièce ne montrant aucun signe d'inflammation, ne sommes-nous pas autorisés à rattacher ces éléments paroxystiques à des poussées de pancréatite ?

L'origine pancréatique de l'hypoglycémie étant certaine, pouvons-nous encore préciser quelle est l'altération glandulaire en cause ?

S'agit-il d'un cancer ? S'agit-il d'un adénome des îlots de Langerhans, d'une pancréatite, ou alors est-on en présence d'un hyperfonctionnement global du pancréas.

La question est des plus difficile pour ne pas dire impossible à élucider.

Etant donné la longue évolution et l'embonpoint de notre malade nous pouvons vraisemblablement éliminer la néoformation des îlots de Langerhans quoique souvent ces cancers évoluent pendant longtemps et sont compatibles à cause de l'hyperinsulinisme, avec une obésité relative.

Peut-être à cause de la petite tumeur que le docteur Darnaud a cru percevoir, doit-on penser à une adénome langerhansien. C'est le diagnostic qui fut posé. Nous verrons plus loin qu'il s'agissait en fait d'une pancréatite sous tumeur.

Mais cette discrimination est pratiquement sans intérêt. La marche à suivre est la même. Le diagnostic est en général fait sur la table d'opération.

CHAPITRE III

Discussion du traitement

Le traitement mis en œuvre pendant quelques mois comprenait deux éléments :

Régime.
Extraits endocriniens.

I. — *Régime :*

Spontanément la famille de Mlle X ayant remarqué que l'absorption de sucre mettait fin aux accidents, avait adopté le régime hyperhydrocarboné fait de petits repas, fréquents et riches en sucre.

On peut élever des arguments contre cette méthode.

Chez le sujet normal, l'absorption de sucre est suivie d'hypoglycémie tardive. A ce moment le chiffre du glucose sanguin est bien au-dessous du taux initial. Le phénomène est connu sous le nom « d'effet Staub Traugott », d'après les deux auteurs qui l'ont mis en évidence. On l'a interprété longtemps comme la conséquence d'une sécrétion trop importante d'insuline, sécrétion provoquée par l'absorption du sucre et destinée à l'utilisation de ce sucre. Aujoud'hui en s'appuyant sur les travaux de Himsworth, le Dr. Darnaud a pu vérifier

l'hypothèse qu'il émettait en 1938 avec Baïsset et affirmer (1) que l'hyperglycémie consécutive à l'injection de sucre, augmente l'activité de l'insuline, d'où l'explication du phénomène Staub Traugott.

C'est ainsi que le régime riche en glucides préconisé par Porges et Adelsberg chez les diabétiques, vise à accroître l'effet hypoglycémiant de l'insuline.

Au contraire Weeks a démontré que le régime hypohydrocarboné et hyperlipidique, augmente le taux de la glycémie.

Dans le cas actuel, il semble donc que le régime hyperhydrocarboné soit contre indiqué.

Il faut éviter de renforcer l'action de l'insuline mais au contraire essayer de la réduire et c'est pour cela qu'un régime riche en lipides et pauvre en glucides a été institué.

2. — *Hormones.*

Associée à cet élément diététique est la thérapeutique endocrinienne indispensable pour relever la glycémie aux heures critiques de la journée. C'est aux hormones dont l'effet est antagoniste à celui de l'insuline qu'on doit faire appel.

Il s'agit de l'hypophyse, de la thyroïde, de la surrénale, ordonnées sous forme d'une injection d'extrait hypophysaire à 22 heures et d'une injection d'adrénaline à 16 heures.

Le régime hypoglucidique et l'hormonothérapie ne donnent aucun résultat. Les accidents hypoglycémiques se répètent.

C'est alors le régime classique hyperhydrocarboné qui est de nouveau institué associé à l'hormonothérapie.

Au début les résultas paraissent bons : les grands accidents hypoglycémiques disparaissent.

(1) *Toulouse Médical*, juillet 1944.

Mais le 9 septembre 40 le Dr Darnaud établit une nouvelle courbe glycémique qui montre le caractère illusoire de cette amélioration.

9 h.	0 70
12 h.	0 70
16 h. 30	0 60
18 h.	0 95
20 h. 30	1

L'échec de cette thérapeutique associée n'est pas surprenant et était absolument prévu.

Le régime a en effet une action vraiment trop restreinte.

Quand aux hormones, les extraits préhypophysaires, et surrénal, ont un pouvoir hyperglycémiant insuffisant. Peut-être l'hormone diabétogène hypophysaire, qui a permis à Houssaye de rendre un chien diabétique, donnerait ici des résultats. Mais en ces temps de guerre il a été impossible de la faire préparer.

Un seul traitement s'imposait c'est le *traitement chirurgical*.

Mais la famille n'était dans nos régions que pour peu de temps encore, et décidait d'attendre le retour à Paris pour tenter l'intervention.

La diététique et le traitement hormonal n'avaient donc ici qu'un but : permettre à la malade de franchir le mieux possible la période qui la séparait obligatoirement de l'intervention.

Fin septembre la malade regagne Paris et le Professeur Boulin consulté, confirme le cas d'hypoglycémie spontanée. Il conseille aussi l'intervention mais demande un sursis de quelques jours pour permettre de relever l'état général de Mlle X .

Pendant ce temps on continue le traitement hyperhydrocarboné associé au traitement hormonal.

Le 16 octobre, nouveau cycle glycémique montre l'état toujours sans amélioration :

9 h.	0 97	
10 h.	1 22	
12 h.	0 65	
14 h.	0 60	
15 h.	0 47	Début de malaises, somnolence
15 h. 30	0 32	Sueurs mouvements désordonnés
18 h.	0 85	Obnubilation, tremblements
18 h.	0 85	
20 h.	0 80	
22 h.	0 58	

L'intervention est alors décidée sans délais et la famille prévenue de la gravité de la situation. La malade est confié au docteur Godart d'Allaines. (1)

Intervention le 29 octobre. — Compte rendu :

Anesthésie au protoxyde d'azote.

Précautions opératoires : injection I V de serum glucosé, Pressyl ; digitaline, ouabaïne (avant et au cours de l'intervention).

Durée de l'opération : 3 h.

Laparatomie transversale avec section des deux grands droits.

Intervention rendue longue et pénible par l'importancé du pannicule adipeux, pancréas profond et difficilement accessible.

La malade supporte mal l'intervention : chute de la tension, tachyarithmie. Perte de sang : un litre, Transfusion nécessaire au cours de l'opération.

On aborde le pancréas par la voie inter-gastro-colique. Section de l'épiploon qui est volumineux et très vascu-

(1) *Semaine Hôpitaux Paris*, février 1945.

larisé. Le pancréas apparaît rose, congestionné, de dimensions normales. Aspect d'hyperfonctionnement.

On l'infiltre de novocaïne au niveau de ses bords. A l'union du corps et de la queue il existe une petite tumeur des dimensions d'une petite noix.

Elle est extirpée.

Le pancréas est soumis à une exploration minutieuse. On décole le bord inférieur de la queue, ce qui permet de le palper entre deux doigts. On explore la tête grace à un décollement duodeno-pancréatique. On peut voir la face postérieure du pancréas jusqu'au bord droit de l'aorte. Impossible d'aller plus loin en raison de l'adiposité du sujet.

Une pancréatectomie partielle paraît donc inutile. D'ailleurs elle serait impraticable vu l'état de la malade. En fin d'opération l'hemostase est correcte. Il reste un cratère de 1 cm. et demi de profondeur dans le pancréas où l'on met en place une mèche.

Fermeture de la plaie en trois plans : soies perdues.

Suites opératoires : satisfaisantes, goutte à goutte rectal glucosé, sérum glucosé I. V. Puis reprise de l'alimentaion.

30 octobre, glycémie à jeun : 0,32. Pas de malaises.

2 novembre, glycémie à jeun : 0,52. Retour des accidents, torpeur, délire, convulsions.

Chaque jour la malade présentera les mêmes troubles malgré la dose importante de sucré qu'elle absorbe.

17 novembre : fistule pancréatique.

30 novembre : glycémie à jeun : 0,36.

8 décembre, nouveau cycle glycémique.

8 h.	0,78	
10 h.	0,48	
12 h.	0,61	
14 h.	0,42	
16 h.	0,39	malaises

18 h.	0,80
20 h.	0,54
22 h.	0,45

Mlle X... présente toujours les mêmes accidents hypoglycémiques. L'opération effectuée n'a donc pas été suffisante. On décide de réintervenir par un pancréatectomie aussi large que possible.

Deuxième intervention : 20 décembre. — Anesthésie : potoxyde d'azote.

Durée : 3 heures et demie.

Tranfusion : injection I V continue de serum glucosé pendant l'intervention.

Laparatomie transversale suivant le trajet de l'ancienne incision. Incision supplémentaire verticale jusqu'au sternum branchée sur la précédente en T renversé.

Les adhérences fusionnant le colon et l'estomac, d'une part la fistule pancréatique qu'on est obligé de disséquer d'autre part, gênent la découverte du pancréas.

On sépare l'estomac du colon ; on libère le pancréas sur toute l'étendue du corps et de la queue. On infiltre ses bords à la novocaïne. Pour passer derrière le pancréas on extirpe la rate, après ligature de l'artère et de la veine splénique. Le pancréas est sectionné au ras des vaisseaux mésentériques.

Hémostase de la tranche pancréatique par ligature et clips: On ne voit pas de canal glandulaire.

En fin d'opération, pas de saignement.

Mèche. Fermeture pariétale, soies perdues.

Suites immédiates : satisfaisantes.

21 décembre, glycémie à jeun 1,35 ; glycosurie 6 gr.

23 décembre, glycémie à jeun 0,40

Mais on assiste au retour des accidents, absences, mouvements convulsifs. A l'examen de la malade :

abolition des réflexes tendineux, signe de Babinski bilatéral.

25 décembre : accidents convulsifs importants, deux en 24 heures. Ecoulement de liquide pancréatique par la mèche.

13 janvier : hémorragie profuse importante par la plaie et l'intestin. Transfusion.

Numération :	hematies	3.000.000
	leucocytes	10.500
	hemoglobine	85 %
Formule :	polynucléaires	81 %
	mononucléaires	19 %

15 janvier, nouvelle hémorragie.

25 janvier, nouvelle hémorragie.

Numération :	hematies	3.240.000
	leucocytes	13.000
	hemoglobine	80 %
Formule :	polynucléaires	85 %
	mononucléaire	15 %

29 janvier : fistule colique, matières dans le pansement.

6 février : syndrome infectieux, élévation thermique, tachycardie, hyperleucocytose (18.000), ventre se ballonne, ascite.

Douleurs œdème des membres inférieurs. Impotence fonctionnelle presque complète.

13 février : enfant très pale, amaigrie, persistance d'une fistule stercorale.

Examen : paralysie à type quadriplégique, réflexes tendineux abolis aux quatre membres, atrophie musculaire importante, pas de troubles de la sensibilité.. Babinski bilatéral.

15 février : mort par hémorragie intestinale.

Avant d'essayer d'interpréter ces résultats, donnons les compte rendus anatomo-pathologiques :

I. Première intervention :

Tumeur extirpée : malformation en voie de régression.

II. Deuxième intervention :

Pancréatite scléreuse dans la queue du pancréas.

Devant ces résultats, il est aisé de comprendre que la première intervention ait donné des résultats nuls, puisque la pseudo-tumeur enlevée, prise pour un adenome langerhansien, n'était qu'une malformation, incapable comme nous le verrons plus loin, de fabriquer de l'insuline, étant donnée sa structure.

Mais la deuxième intervention a consisté en l'abolition de la rate, de la queue et du corps du pancréas. Si la rate et le corps étaient normaux, la queue était le siège d'une pancréatite scléreuse. L'objet du délit ayant été supprimé, il semble qu'on aurait dû obtenir une guérison ou une amélioration.

Or si l'amélioration a existé, puisque le lendemain de l'intervention la glycémie à jeun était de 1,35, elle ne dura même pas vingt-quatre heures et très vite on retrouve le chiffre habituel de la glycémie, autour de 0,40.

Notre cas n'est pas le seul échec évidemment. Il ne faut pas en conclure que la pancreatectomie est une opération meurtrière qui ne doit pas être tentée:

Une statistique de Whipple portant sur 34 cas, donne 29 % de guérisons.

Nous avons trouvé dans la thèse de Maillet le pourcentage suivant, sur 40 cas opérés :

Améliorations nettes :	24 %
Guérisons complètes :	30 %

Les résultats sont donc encourageants. Et Mallet-Guy

déclare : « La gravité de cette opération est certainement égale ou inférieure à celle des opérations qui sont journellement effectuées dans la chirurgie de l'ulcère duodénal ».

Puisque nous sommes en présence d'un hyper-fonctionnement global du pancréas sans tumeur, que nous avons comparé à l'hyperthyroïdie, on peut se demander s'il ne serait pas bon d'agir de même dans les deux cas.

Or intervenir pour un goître exophtalmique consiste à faire une thyroïdectomie subtotale. Pourquoi ne pas enlever ici presque la totalité du pancréas ?

Il suffit, on le sait, de conserver le dixième du pancréas pour éviter le diabète.

Mais Bosne, en 1934, obtint la guérison après simple biopsie.

De même John et Taubenhaum font chacun une simple exploration et obtiennent deux guérisons qu'ils ont suivies pendant huit mois et un an.

Ces cas sont troublants et le succès tout à fait paradoxal, étant donné que l'énervation de la glande signifie vaso-dilatation et par conséquent accroissement de l'activité du pancréas. Il faut croire que les manipulations chirurgicales de la glande après laparatomie exploratrice retentissent favorablement sur le désordre fonctionnel.

En fait toutes ces interventions sont des cas d'espèce. Les résulats sont difficiles à prévoir.

Dans le cas qui nous intéresse, non seulement le traumatisme chirurgical (ce qui est la règle), mais la réduction assez importante du parenchyme sécrétant sont restés sans effet. A ce propos, signalons qu'en chirurgie du diabète, on a tenté de traîter le diabète par la ligature de la queue du pancréas, ette ligature ayant comme conséquence de faie multiplier les îlots dans

la tête. On peut se demander ici si la résection de la queue n'aurait pas agi dans le même sens, et dans ce cas la portion du corps enlevée aurait été insuffisante.

Une pancréatectomie sub-totale aurait peut-être donné de meilleurs résultats. Mais Mlle X... n'était pas en état le 20 décembre de supporter cette intervention.

Chez elle, le diagnostic a été posé par le docteur Darnaud, en août 40, c'est-à-dire près de deux ans après le début de lamaladie. Il est possible que si l'intervention qu'il a conseillée aussitôt avait été tentée au début les résultats auraient été meilleurs.

Ce cas illustre en somme l'inutilité du traitement médical que l'on ne devra tenter qu'à titre d'expérience et qui ne devra être prolongé sous aucun prétexte.

Il devra céder le pas le plus tôt possible au traitement chirurgical, pour lui laisser toutes ses chances.

A l'heure actuelle, ce traitement reste le seul, car si des auteurs américains viennent tout dernièrement d'essayer de réaliser la nécrose des îlots de Langerhans par l'Alloxane, sur des cas de carcinome, les résultats ont été nuls. Mais on peut espérer en des découvertes nouvelles dans cette voie.

CHAPITRE IV

Anatomie pathologique

Résultats des Examens Histologiques

Première intervention.

Tumeur extirpée fixée dans le liquide de Bouin.

Tumeur encapsulée, limitée par une capsule fibreuse nette, sauf en un point où il existe toutes les transitions entre le tissu tumoral et la glande normale.

Aspect histologique différent au centre et à la périphérie.

1) Au centre : Cordons de cellules épithéliales, indifférenciées, de taille moyenne, pourvues d'un noyau ovalaire, modérément riche en chromatine et d'un cytoplasma clair et mal limité ; ces cellules n'ont aucune tendance à une organisation glandulaire. Les cordons sont séparés et aplatis par d'épais trousseaux d'un collagène très dense.

2 A la périphérie : Les cellules apparaissent plus volumineuses, leur cytoplasma est mieux limité, vacuolaire ou même finement granuleux ; elles forment des plages assez larges; de loin en loin, ces plages se creusent de cavités pseudo-acineuses autour desquelles les cellules s'ordonnent et prennent un aspect cylindrique. On constate même la présence de canaux sécréteurs avec leur revètement cubique.

Dans toute l'étendue de la tumeur, on est frappé par l'extrême régularité des cellules, l'absence de mitoses ou de monstruosités nucléaires et par l'importance de la sclérose. L'aspect n'est en aucune façon celui d'une tumeur en évolution, d'un épithélioma, mais d'une malformation en voie de régression, la sclérose s'accompagnant d'une dédifférenciation progressive des éléments épithéliaux.

Deuxième intervention.

Corps + queue pancréas = 25 gr. (poids total glande = 43 gr. chez une jeune fille de 16 ans).

1) Corps, aspect, consistance normaux.

2) Queue est le siège d'une induration élastique, ligneuse par place, s'étendant du bord supérieur au bord inférieur, s'arrêtant assez nettement à l'union du corps et de la queue.

A la coupe, cette zone indurée apparaît homogène et d'une teinte blanc jaunatre.

Au bord supérieur de la queue, on voit le point de départ de la fistule pancréatique qui est environnée de quelques foyers de stéatonécrose.

A la face postérieure apparaissent des ganglions hypertrophiés, congestionnés.

3) La rate semblenormale. Poids 105 gr.

Etude histologique de la pièce (professeur agrégé Delarue).

L'examen a porté sur un certain nombre de coupes vertico-sagittales, parallèles, intéressant le corps et la queue du pancréas. Il aboutit aux constatations suivantes :

1). La queue, qui était le siège nous l'avons vu, d'une induration massive, est occupée en totalité par des lésions de pancréatite scléreuse. Un élément conjonctif

dense dissocié et applatit les éléments acineux qui sont tous collabés et en différenciation canaliculaire alors que les îlots de Langerhans restent particulièrement visibles et volumineux.

Il s'agit d'une sclérose assez jeune, récente comme en fait foi la présence de cellules inflammatoires polymorphes.

Cependant sur une coupe passant par l'origine de la fistule et qui correspond au point d'implantation de la tumeur extirpée précédemment, se voit une prolifération épithéliale dont le type est difficile à définir, tant à cause des éléments qui la constituent que des altérations inflammatoires dont cette région est le siège ; des groupements acineux s'y observent, mais aussi des cordons cellulaires présentant une continuité indiscutable avec les îlots de Langerhans voisins.

2 Le corps est histologiquement normal. Les ilots de Langerhans non plus que les acini ne présentent aucun caractère pathologique. Ni dans les lymphatiques, ni dans les gaines nerveuses, il n'existe d'éléments de propagation épithéliomateux. Il en est de même au voisinage immédiat de la tranche de section opératoire. Les ganglions retrouvés par dissection de la pièce opératoire sont en réaction inflammatoire subaiguë et non pas néoplasique.

Au total, on se trouve en présence d'une pancréatite scléreuse limitée à la queue du pancréas, de fraîche date ; au voisinage immédiat de la tumeur extirpée et dans une zone très restreinte, il existe une prolifération épithéliale suspecte.

La tumeur extirpée à la première intervention est, de par sa structure incapable de sécréter de l'insuline.

A la deuxième intervention, on a en somme trouvé le pancréas normal et de la sclérose.

Au premier abord, on peut s'étonner qu'un trouble aussi grave que l'hypoglycémie spontanée ne se manifeste ici que par des signes de sclérose.

Mais à la réflexion, le diabète est dans le sens contraire, un trouble aussi grave. Or dans les pancréas des diabétiques que l'on a pu observer, on n'a souvent pas pu déceler de lésion anatomo-pathologique.

DEUXIEME PARTIE

CHAPITRE PREMIER

La régulation glycémique dépend de divers facteurs qui peuvent être schématiquement divisés en cinq groupes :

1. Apport des Hydrates de carbone par l'alimentation
2. Complexe endocrinien comprenant :
   a) Un système hypoglycémiant.
      Pancréas. Glande essentielle.
      Glandes génitales et parathyoïdes acessoirement.
   b) Un système hypoglycémiant.
      Hypophyse.
      Surrénale.
      Thyroïde accessoirement.
3. Action du système nerveux.
      Le vague étant hypoglycémiant.
      Le sympathique hyperglycémiant.
4. Consommation de sucre à la périphérie. (muscles tissus, glandes)
5. Stokage au niveau du foie.

Ces considérations permettent d'expliquer les princi-

pales causes d'hypoglicémies spontanées rencontrées en clinique.

Ces notions sont d'acquisition assez récente.

Il est vrai que Claude Bernard au cours de diverses expériences sur l'animal avait déjà signalé que le taux du sucre sanguin atteignait une valeur inférieure à la normale.

Mehring, en 1886, Fixler en 1913 firent des constatations analogues chez l'homme. Porges, en 1909, au cours d'une maladie d'Addison ; Cusching en 1910 chez un malade porteur d'une tumeur de l'hypophyse, signalèrent également de l'hyoglycémie.

Mais ces faits restent à l'état de symptôme isolé.

Et c'est en 1924 seulement, après la découverte de l'insuline que commença à être identifié le syndrome hypoglycémique. A cette époque plusieurs cliniciens furent frappés par la ressemblance qui existait entre les troubles présentés par quelques-uns de leurs malades et le complexe réalisé par l'excès de dose d'insuline

Harris décrivit ainsi l'hyperinsulinisme spontané. *Cammidge* rapporta des observations.

Depuis on connaît les nombreuses fomes de l'hypoglycémie spontanée.

Nous n'envisageons ici que *l'hypoglycémie spontanée par hyperinsulénisme.*

Nous éliminerons donc de notre étude :

1. L'hypoglycémie par isuffisance alimentaire.

2. L'hypoglycémie par élimination anormale des glucides ; diabète rénal ; hyoglycémie de la lactation.

3. L'hypoglycémie par épuisement des réserves hydrocarbonées

De même nous mettrons à part les hypoglycémies spontanées relevant :

I. D'une perturbation du S. N. régulateur.

2. D'une déficience d'un des éléments du complexe hypoglycémiant : insuffisance surénale ; syndrome hypophyso-tubérien ; syndrome thyroïdien.

Les troubles glandulaires retentissent souvent sur le pancréas mais il s'agit alors d'hypoglycémie secondaire.

L'hypoglycémie spontanée par hyperinsulinisme au sens strict du mot, relevé en fait d'une altération pancréatique primitive.

IL S'AGIT, I Soit d'une affection organique du pancréas :

Carcinome des îlots de Langerhans,
Adénome des îlots de Langerhans.
Pancréatite.

C'est le groupe des « hypoglycémies insulaires » de Bickel.

II Soit d'un trouble fonctionnel de la sécrétion pancréatique.

Hyperpancréatie de Sigwald ou « hypoglycémie fonctionnelle ».

Ces deux groupes étant tout à fait opposés, l'hypoglycémie fonctionnelle se caractérisant :

Au point de vue anatomique, par un pancréas macroscopiquement et microscopiquement normal.

Au point de vue physiologique, par une sécrétion inconstante et capricieuse d'insuline.

Au point de vue clinique enfin, par des manifestations variables, souvent bénignes et par épisodes.

CHAPITRE II

Le Carcinome des ilôts de Langerhans

En 1927, Wilder rapporta la première observation relative à un carcinome des îlots de Langerhans.

Actuellement, on possède une vingtaine d'observations complètes avec intervention chirurgicale, et guérison obtenue après l'exerèse.

Au point de vue clinique, certains caractères sont plus particuliers au carcinome. Les signes glycopéniques sont intenses, le coma fréquent, le taux glycémique très bas, la sensibilité à l'insuline diminuée. L'adréna line reste indifférente. Mais surtout c'est la progression rapide des accidents qui doit attirer l'attention : la quantité de sucre nécessaire pour éviter les accidents hypoglycémiques, augmente irrémédiablement et très vite. Fréquemment on dépasse le taux de 25 grammes par heure.

Le dégoût alimentaire, l'amaigrissement et la pâleur s'ils ne sont pas pathognomoniques, puisque certains carcinomes s'observent chez les florides, sont du moins fréquents. Et quand ils existent, sont en faveur de la malignité.

Les douleurs abdominales, les tumeurs décélables à la palpation profonde en sont un nouvel élément.

Au point de vue anatomo-pathologique le degré d'évolution détermine des lésions. Parfois il s'agit d'une tumeur presque encapasulée, ressemblant à un adénome. Mais l'existence de monstruosités cellulaires, le nombre élevé de mitoses, de cellules géantes font supposer la malignité. Au contraire, dans les formes avancées, on constate une tumeur diffuse,volumineuse, avec envahissement ganglionnaire péripancréatique et parfois métastase hépatique. Celles-ci reproduisent le type histologique de la tumeur initiale. Et l'insuline est secrétée, non seulement dans le noyau initial, mais aussi dans ses métastases, c'est ce qui explique peut-être l'intensité du syndrome hypoglycémique.

Aux carcinomes, tumeurs rares, n'appartiennent donc pas des signes absolument typiques. Souvent le doute est possible, c'est de la convergence d'un plus ou moins grand nombre d'indices que se dégage une impression plus ou moins péjorative.

Les quelques observations ci-dessous montrent la diversité des problèmes.

OBSERVATION I

(WILDER, ALLAN-POWER et ROBERTSON)

WILDER voit en 1927 un homme de 40 ans qui depuis 2 ans a des attaques consistant en lipothymies, puis une asthénie intense avec sueurs et tremblements. Elles surviennent toujours lorsque le malade attend ses repas ou a fait un exercice inusité. La prise de nourriture évite ces crises.

Examen somatique : malade obèse, hypotendu (11-6).

Glycémie : A jeun, 0, 55.

Intervention : Pancréas nodulaire. Tumeur dans le lobe droit du foie.

Le malade meurt après cette intervention uniquement exploratrice.

Autopsie : Vérifie le diagnostic. Masse néoplastique dans le parenchyme hépatique à structure des îlots de

Laugerhans normaux et contenant un taux d'insuline élevé ainsi que les ganglions voisins indurés.

OBSERVATION II

(JUDD-ALLAN-RYNEARDSQN)

« Le 4 août 1941 on examine un homme de 32 ans atteint de crise d'asthénie et de confusion mentale. Reconnu hypoglycémique, il suivait un régime hypersucré peu efficace. »

Examen général : Négatif.

Intervention : Octobre 1931. Deux tumeurs pancréatiques à la jonction du corps et de la queue. Ablation. L'examen histologique montre des signes évidents de malignité.

Suites : Excellentes. Radiothérapie post-opératoire. Guérison se maintient 25 mois après l'opération.

OBSERVATION III

(JUDD-ALLAN-RYNEARDSON

« Le 17 septembre 1931, un homme de 45 ans, entre à l'hopital pour des crises d'asthénie. Il présente des accès avec perte de connaissance et convulsions. Il est resté 16 et même 25 heures sans connaissance.

Examen somatique : Négatif.

Taux glycémique : 0, 40, 0,30.

Intervention : 25 sptembre 1931. Ablation d'une tumeur kystique de 3 cm. de diamètre dans la queue du pancréas. Signes évidents de malignité.

Suite : Vingt-deux mois après le malade était toujours en parfaite santé. Glycémie normale.

CHAPITRE III

L'Adénome des ilôts de Langerhans

L'adénome des îlots est la tumeur pancréatique type des « hypoglycémies insulaires ». C'est la lésion la plus fréquente. C'est elle qui donne les résultats thérapeutiques les plus satisfaisants.

C'est ici que se retrouveront la plupart des manifestations du *syndrome hypoglycémique* dont nous ne rappellerons que les points essentiels :

I — Au point de vue clinique : On rencontrera :

1) Troubles nerveux :

a) Moteurs : *Crises convulsives* à type d'épilepsie généralisée ou plutôt localisée souvent à un seul muscle. *Paralysies ou parésies* succédant en général aux crises, rétrocèdent le plus souvent.

b) Psychique : *Phénomènes d'excitation* (irritabilité, émotivité, impulsion.) *Phénomènes de dépression* (obnubilité, amnésie, mélancolie, anxiété, somnolence). Ils peuvent soit précéder les troubles moteurs, soit leur succéder. Ces troubles sont transitoires, disparaissent avec l'injestion du sucre.

2) Troubles digestifs : Faim impérieuse mais

pas douloureuse. Porte surtout sur les aliments sucrés. Douleurs abdominales à type périombilical.

3) TROUBLES CARDIO-VASCULAIRES : Palpitations. Douleurs précordiales, hypotensino légère.

4) TROUBLES GENERAUX :

a) Asthénie profonde, importante et brutale, survenant au réveil ou en plein travail, ou au contraire asthénie discrète ressemblant à la fatigue normale mais s'accompagnant d'un malaise physique et moral tout à fait spécial et du besoin impérieux de manger quelque chose de sucré.

b) Troubles vaso-moteurs, sueurs, bouffées de chaleur, alternance de rougeur et de paleur.

II — AU POINT DE VUE BIOLOGIQUE : L'étude de la glycémie domine le problème. Le taux de sucre sanguin est tout à fait variable avec chaque malade. Il ne faut pas s'attendre à pouvoir établir une correspondance quelconque entre les taux glycémiques et les signes cliniques Les syndromes cliniques et biologiques sont absolument indépendants et très souvent on trouvera des chiffres très bas sans manifestations cliniques et inversément.

L'étude complète de la glycémie comprend divers examens :

1) Dosage répété de la glycémie à jeun. Les taux seront en général bas, et d'une manière constante.

2) Epreuves d'hyperglycémie provoquée. L'adénome pourra donner : Soit un taux intial très élevé qui revient rapidement au-dessous de la normale; soit un taux initial bas, suivi d'un retour au taux habituel rapide, après un crochet hypoglycémique marqué.

3) Epreuves de la sensibilité à l'insuline. L'adénome langerhansien comme d'ailleurs le carcinome et la pancréatite sont peu sensibles à l'insuline. Il est vrai qu'une faible dose d'insuline provoque des accidents hypoglycémiques, mais cela est du au taux paradoxal de la glycémie. Le peu d'action de l'hormone pancréatique est indiscutable car l'abaissement du taux glycémique est toujours considérablement moindre que celui produit par le même nombre d'unités chez l'individu normal. Souvent même on n'observe aucune chute glycémique.

4) Epreuve de l'adrénaline. L'injection sous-cutanée de 1 milligramme d'adrénaline détermine une hyperglycémie nette, c'est à dire une réaction normale.

III — Au point de vue anatomo-pathologique : Macroscopiquement l'adénome a en moyenne la forme et la grosseur d'une cerise. Il pèse de 1 à 5 grammes. Il est situé le plus suvent à l'union du corps et de la queue du pancréas. Soit superficiel, position tout à fait favorable pour l'intervention. Soit en pleine épaisseur de la glande ou sur sa face postérieure, ce qui nécessite la mobilisation et le décollement du pancréas. De consistance plus ferme que le tissus environnant, sa couleur l'en distingue absolument puisqu'il est dans la plupart des cas rougeatre ou violacé, étant très vascularisé. Caractère essentiel : L'adénome a une capsule continue.

Microscopiquement, l'adénome comme l'a montré Schneider dans sa thèse, présente une structure typiquement endocrine dont les éléments ont une activité intense. Les cellules, si elles diffèrent parfois peu des cellules normales, sont le plus souvent plus volumineuses et d'aspect très varié. Elles renferment de nombreuses vacuoles, des granulations A et B, groupées parfois dans la même cellule, des noyaux géants.

Des travées conjonctives importantes se trouvent entre les éléments cellulaires.

La capsule est très souvent envahie par les cellules tumorales. Parfois même elle est discontinue ou absente et dans de nombreux cas, l'hypothèse de la malignité se pose.

La première observation en date est celle rapportée en 1928 par Clenahan et Norris. Nous en avons choisi quelques autres qui nous ont paru être les plus caractéristiques, sur la liste, à l'heure actuelle, déjà longue.

OBSERVATION IV

(Mac Clenahan et Norris)

« En 1928, Mac Clenahan et Norris rapportent l'observation d'un malade de 42 ans, transporté à l'hôpital dans le coma. La reprise de connaissance étant rapide, on pose le diagnostic d'encéphalite épidémique. Le lendemain, il est à nouvau dans un coma profond. Une P.L. ramène un L.C.R. normal. La glycorachie est de 0, 20. Une glycémie est de 0, 40. Malgré l'administration intensive de sucre par voie rectale, buccale, intraveineuse, le malade ne sort pas du coma, fait une broncho-pneumonie et meurt trois jours après son admission. »

« Le malade avait présenté les premiers troubles six mois auparavant, sous la forme de pertes de mémoire survenant au milieu de la journée et disparaissant par l'alimentation; elles duraient une heure environ. »

Autopsie : Adénome sur la queue du pancréas.

OBSERVATIONS V

(Ross et Tomasch)

« Sujet de 33 ans, Mexicain. Amené par la police à l'hôpital de Cleveland pour « ivresse sur la voie publique », il a fait une chute et en porte les marques sur l'œil droit. »

Examen : Obnubilation complète, inconscience. Réflexes normaux, babinski bilatéral, pas de température, pouls normal. Urines et L.C.R. normaux. On conclut

cependant à une fracture du crâne avec œdème cérébral. Une injection de glucose I.V. en vue de lutter contre cet œdème, met fin à la torpeur et le malade répond aussitôt aux questions qu'on lui pose. Il n'a jamais eu d'accès semblable.

Le lendemain matin, le malade retombe dans le coma. Glycémie à ce moment : 0,23.

Intervention : Adénome sur la face antérieure du pancréas.

Suites : Satisfaisantes. Dix mois après le malade est revu en parfaite santé.

OBSERVATION VI

(WHIPPLE cas n. 4)

« Un homme de 38 ans sans antécédents particuliers est hospitalisé le 21 août 1934. L'affection a débuté 12 ans auparavant par des crises de contracture localisées à tel ou tel groupe musculaire. Depuis 2 ans, ces crises surviennent presque tous les jours et sont regardées comme des équivalents de l'épilepsie. Le malade est un infirme auquel est interdit toute vie sociale. Hospitalisé à quatre reprises dans les services de Neurologie. Au dernier séjour, le diagnostic fut fait. »

Examen : Rien à signaler.

Glycémie à jeun : 0,40.

Intervention : 7 août 1934. Ablation de deux adénomes, l'un sur le bord inférieur du corps, l'autre dans la queue du pancréas.

Suites : Simples. Un an après, le malade est revu en parfait état.

OBSERVATION VII

(HERMANN et GIUS)

Le 13 août 1935 est hospitalisé à *Piercé-Country-Hospital*, un homme de quarante-huit ans pour asthénié. En 1923, le malade s'était plaint d'excessive frilosité. Après quelques années apparaissent des céphalées, des vertiges, fibrillations musculaires. Jamais de pertes de connaissance ou de phénomènes convulsifs.

Examen somatique : Négatif.

Intervention : 4 mai 1936. Adénome dans la tête du pancréas.

Enuclée par décollement duodéno-pancréatique.

OBSERVATION VIII

(Campbell, Graham, Robinson)

Une femme de cinquante-deux ans se plaint depuis 1922 d'une sensation d'épuisement. Parfois elle est obligée de se mettre au lit et tombe progressivement dans un demi coma entrecoupé d'agitation, de soubresauts, de grimaces avec sueurs et vomissements. La conscience reparaît au bout d'une heure environ, mais la sensation de fatigue persiste. Dans les deux dernières années ces crises se mentent en durée, en fréquence et en gravité.

Examen somatique : Rien à signaler.

Glycémie : Pendant une crise = 0,40.

Intervention le 15 mars 1929 : Adénome du corps du pancréas énucléé.

Suites : Parfaites. Guérison maintenue après onze ans.

CHAPITRE IV

La Pancréatite chronique

S'il est étonnant qu'une tumeur maligne puisse avoir une fonction sécrétante, comme c'est le cas du carcinome des îlots de Langerhans, à plus forte raison, l'hyperinsulinisme dans le cas de pancréatite, c'est-à-dire de lésion atteignant la vitalité même du pancréas en l'étouffant par la sclérose, paraît contradictoire.

Toutes les pancréatites ne donnent pas de l'hypoglycémie, mais on l'a notée dans quelques cas, et une quinzaine d'observations sont formelles à ce sujet, autant que celle faisant l'objet de cette thèse.

Au début de son évolution, cette lésion agirait en irritant le pancréas et produisant ainsi une hypersécrétion.

Cliniquement, elle peut emprunter tous les degrés du syndrome hypoglycémique. On aura de grandes crises nerveuses, ou au contraire une légère impression de malaise. L'inflammation pancréatique se traduira souvent par des crises douloureuses abdominales.

Le taux glycémique sera très bas, ou au contraire quasi normal. Mais dans ces cas les épreuves d'hyperglycémie provoquée et de sensibilité à l'insuline, révèleront le déficit.

L'anatomie pathologique montrera, soit des formations pseudo-kystiques, soit des traînées de sclérose intersti-

tielle et péricanaliculaire sans aucune modification dans l'aspect des îlots, ou alors les caractères de l'hypersécrétion.

Quelques observations, rapprochées de la nôtre décrite en détail, mettront en évidence ces diverses éventualités.

OBSERVATION IX

(JUDD-ALLAN, RYNEARDSON)

Depuis septembre 1926, un homme de trente-cinq ans, présente des troubles hypoglycémiques. L'ingestion alimentaire le soulage. En avril 1927, épisode comateux, puis crises convulsives étiquetées épilepsie. Hospitalisation.. Glycémie à 0,33.

Intervention : Septembre 1928. Pas de tumeur. Résection d'une portion de pancréas normal.

Suites : Améloration passagère. Mars 1931 : retour des accidents. Nouvelle hospitalisation en novembre 1932.

Examen : Négatif.

Glycémie : 0,35.

Réintervention : 25 novembre 1932. Pas de tumeur. ablation d'un nodule pancréatique où on décèle histologiquement de la sclérosé intersticielle.

Résultats : Peu sastisfaisants. Amélioration minime.

OBSERVATION X

(LERICHE, SCHNEIDER)

En automne 1927, une malade de quarante -deux ans, présente un état d'asthénie avec amaigrissement de 10 kilogrammes en deux mois. La glycosurie étant à 2 kilogrammes, la malade est mise à un régime hypohydrocarboné. Peu d'amélioration.

En avril 1937 douleurs dans l'hypocondre gauche avec crises de dyspnée et d'angoisse. La palpation minutieuse révèle une résistance profonde dans la région paraombilicale gauche.

Glycémie à jeun : 0,94.

Intervention : Corps et queue du pancréas sont trouvés durs comme du fer. Pancréatectomie gauche.

Suites : Bonnes. Se maintiennent après trois ans et quatre mois.

CHAPITRE V

L'Hypoglycémie fonctionnelle

Sous cette rubrique, Sigwald distingue deux ordres de fait :

1) L'hyperpancréatie ou hyperfonctionnement du pancréas pur.

2) La dysinergie pluriglandulaire où au trouble pancréatique sont associés divers dérèglements glandulaires, surrénal surtout.

Nous n'envisagerons que l'hyperfonctionnement pancréatique pur, car lui seul rentre, nous semble-t-il dans le cadre de l'hyperinsulinisme au sens strict du mot. En effet dans le 2e groupe, il s'agit souvent d'une sensibilité extrême de l'organisme aux actions hypoglycémiantes, plutôt que d'une hypersécrétion insulinienne.

Plusieurs caractères essentiels, séparent l'hypoglycémie fonctionnelle, trouble fréquent, des hypoglycémies insulaires.

Le test anatomique est le plus probant. Ici en effet, le pancréas est asolument normal. Si bien que pour beaucoup l'hypoglycémie fonctionnelle n'existe pas. On a à faire à un dérèglement sympathique seul.

Les manifestations cliniques revètent en général une allure bénigne, et si elles sont aussi variées que dans le

cas d'un adénome langerhausien par exemple, elles s'en distinguent par le fait qu'elles sont plus irrégulières. survenant à toute heure de la journée. Car ici, la production d'insuline se fait par poussées. Bien plus, parfois même on constate la succession de diabète et d'hypoglycémie. C'est pourquoi Harris avait donné à ce cas le nom : Dysinsulinisme.

Ceci explique la variabilité du *taux glycémique*. Mais l'hyperglycémie provoquée est probante.

Berry signale comme test biologique le plus intéressant, la variabilité des courbes glycémiques suivant la quantité de glucose ingéré : A mesure que le malade absorbe des quantités de sucre plus considérables. les courbes s'abaissent. En effet, la réponse pancréatique reste dans ce cas proportionnelle à l'excitation digestive, à la différence de ce qui se passe dans les hypoglycémies insulaires où la sécrétion d'insuline est constante et indépendante du rythme alimentaire. Inversément après une période de jeune, la courbe s'élève.

C'est sur l'hypoglycémie fonctionnelle que parurent en 1924, les premières observations de Harris et Cammidge sur le syndrome hypoglycémique. Mais la première intervention ne fut tentée qu'en 1927 par Finney et Finney junior.

Nous rapportons ici le résumé de quelques observations.

OBSERVATION XI

(HARRIS.)

Un médecin de soixante-deux ans se plaint de sensations désagréables lorsqu'il a l'estomac vide. C'est une impression de faiblesse de nervosité, qui disparaît par l'ingestion d'une boisson sucrée, d'un fruit ou d'un repas. Il ne dort bien que pendant les trois ou quatre premières heures de la nuit, puis il reste éveillé avec des

malaises. Il se fatigue facilement et est devenu irritable.

Examen : Rien à part une légère hypotension.

Glycémie : 0,65.

Un régime constitué par trois repas par jour et trois collations avec du lait et des fruits amène la cédation de troubles.

OBSERVATION XII

(SENDRAIL et PLANQUES)

Un malade de soixante-deux ans se plaint chaque jour une heure avant le repas de midi et du soir, de malaises indéfinissables, de crampes épigastriques, de lassitude, d'angoisse, de congestion du visage. Lorsqu'il s'alimente, ces symptômes disparaissent.

Examen : Pas de lésions gastriques.

Glycémie : à jeun. 0,62. 0,54.

A 4 h. de l'après-midi, heure où il n'a jamais de troubles = 0,96.

Un régime sucré, 5 grammes de glucose en cas de malaise, donne une bonne amélioration.

OBSERVATION XIII

(FINNEY et FINNEY Jr)

Une femme de cinquante-trois ans est admise à l'hopital de Baltimore le 2 décembre 1927 pour des crises de confusion mentale remontant à quatre ans. Les crises deviennent de plus en plus fréquentes et graves. L'ingestion de sucre empêche les accidents.

Glycémie : 0,30.

Intervention : 3 décembre 1927. Pancréas normal. Poncréatectomie partielle : 22 gr., 5.

Suites : Amélioration légère.

OBSERVATION XIV

(MALLET-GUY, FROMENT, MAILLET)

Un cultivateur de trente-trois ans est examiné le 28 juin 1942 à l'hopital de La Croix-Rousse pour tendance lipothymique. A vingt et un ans après son service militaire, apparition de phénomènes douloureux épigastrique survenant 3 heures environ apès les repas. Les troubles disparaissent mais sont remplacés par :

De grands malaises : crise d'agitation, paroles incohérentes, survenant trois ou quatre fois par an.

Des équivalents mineurs très fréquents : Troubles divers survenant loin des repas. Sueurs, brouillards devant les yeux, crampes dans les membres inférieurs.

L'ingestion de fromage, de sucre fait disparaître ces troubles.

Examen : Robuste paysan. Rien d'anormal.

Glycémie à jeun : 0,60.

Régime : Peu de résultats.

Intervention : 26 janvier 1943. Pancréas absolument normal, pancréatectomie gauche : 32 grammes.

Pièce : L'examen histologique montre un aspect tout à fait normal.

Suites : Très simples. Le malade se sent très bien.

La guérison est maintenue en septembre 1943.

Conclusion

L'hypoglycémie spontanée par hyperinsulinisme est à l'heure actuelle un syndrome parfaitement défini.

Il peut se présenter sous de multiples formes cliniques d'après la gravité des symptômes. Les troubles nerveux prédominent en général. Parfois c'est l'asthénie et les phénomènes vaso-moteurs qui attirent l'attention. Les rroubles digestifs et cardio-vasculaires viennent au deuxième plan.

Le syndrome biologique est un gros élément de diagnostic. L'étude complète de la glycémie devra être faite, puisque souvent la glycémie à jeun sera normale, mais les anomalies se révèleront dans la courbe d'hyperglycémie provoquée, dans l'épreuve de sensibilité à l'insuline et dans l'action de l'adrénaline et de la pituitrine.

Il n'y a aucune correspondance entre l'élément clinique et l'élément biologique.

Deux grands types anatomo-cliniques d'hyperinsulinisme sont individualisés :

I — Les « hypoglycémies insulaires » à lésion pancréatique (maligne, bénigne, ou rarement inflammatoire) ont en général une allure grave.

II — « L'hypoglycémie fonctionnelle » sans lésion pancréatique relève seulement d'un hyperfonctionnement du pancréas.

Les moyens cliniques et biologiques actuels permettent d'établir dans la distinction de ces deux groupes, un diagnostic de probabilité, qui sera vérifié s'il y a lieu à l'intervention.

Le traitement médical suffira parfois dans les formes légères et en particulier dans les cas d'hypoglycémie fonctionnelle. Dans tous les autres cas, il ne sera tenté qu'à *titre d'épreuve* et devra céder le pas au traitement chirurgical qui reste, pour le moment le seul traitement car les essais de nécroses des ilôts de Langerhans par des agents cliniques sont à revoir.

Les résultats actuellement sont encourageants :

Dans le cas d'adénomectomie on enregistre 85 % de guérison complète et définitive. Les résultats sont parmi les plus beaux de l'endocrinologie chirurgicale.

Pour la pancréatectomie partielle, de l'hyperfonctionnement global, on note 30 % de guérisons complètes et 24 % d'améliorations.

Le carcinome suit la règle générale. Au stade des métastase, intervenir est quasi inutile. Au début l'intervention a donné des guérisons durables sans récidives.

Pour les pancréatites le nombre de cas à l'heure actuelle n'est pas assez important pour pouvoir établir une statistique. Mais si l'observatinn qui a suscité cette thèse fut un cas malheureux, il n'en va pas de même pour plusieurs cas où les succès ne sont pas douteux.

Actuellement, le pronostic de cette affection est loin d'être sombre. Une intervention bien comprise, minutieuse, faite à temps, et dans le cas de pancréatectomie aussi large que possible, a de fortes chances de réussir.

C'est un nouveau succès pour la chirurgie endocrine.

Vu : *Le Président de la Thèse,*
J. TAPIE.

Vu : *Le Doyen,*
J. CALVET.

Vu et permis d'imprimer :
Toulouse, le 5 décembre 1945,
Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
P. DOTTIN.

Bibliographie

Baudouin-Lewin-Azerad. — Considérations sur le mécanisme des accidents dits d'hypoglicémie (*Presse Médicale*, 15 janvier 1936).

Bickel. — Les phenomènes abdominaux de l'hypoglycémie spontanée (Archives maladies appareil digestif, 24, 1934, 959-964).

— Le diagnostic étiologique et le traitement de l'hypoglycémie spontanée. (Archives maladies appareil digestif, 29, 1940, 951).

Boulin-d'Allaines-Richon. — Sur un cas d'hypoglycémie spontanée grave (Semaine des hôpitaux de Paris février 1945).

Boulin-Mallet. — Accidents nerveux permanents de l'hyperinsulinisme (*Presse Médicale*, mai 1945).

Judd-Allan. — Resection du pancréas pour hyperinsulinisme (Archives Franco-Belges chirurgicales, 1932. 281-291).

Maillet. — Le traitement chirurgical de l'hyperinsulinisme (Thèse de Lyon, 1943).

Mallet-Guy. — Hyperinsulinisme et pancréatite chronique avec ictère (*Presse Médicale*, 29 avril 1941).

Saric. — L'exploration fonctionnelle du pancréas interne (Bordeaux, 1936).

SCHNEIDER. — Les adenomes langerhansiens (Thèse de Lausanne, 1924).

SENDRAIL. — Les pancréatites hypoglycémiques (Annales d'Endocrinologie. Tome III, février 1942).

SENDRAIL ET PLANQUES. — Les états hypoglycémiques (*Gazette des Hôpitaux*, 20-29 août 1927).

SIGWALD. — L'hypoglycémie spontanée (Thèse de Paris, 1932).

WHIPPLE. — Adenome des cellules insulaires avec hyperinsulinisme (Ann. Lurg. 101, 1935, 1299).

Imp. Toulousaine (R. Lion), 2, rue Romiguières